

## Recomendaciones para la anestesia de pacientes con **Trastornos del ciclo de la urea**

**Nombre de la enfermedad:** Trastornos del ciclo de la urea.

**CIE 10:** E72.2

**Sinónimos:** Trastornos del metabolismo del ciclo de la urea, TCU, hiperamonemia.

Nombre de la enfermedad: **Déficit de N-acetilglutamato sintetasa.** CIE 10: E72.2

Sinónimos: NAGSD

Nombre de la enfermedad: **Déficit de carbamilfosfato sintetasa.** CIE 10: E72.2

Sinónimos: Deficiencia de CPS, deficiencia de CPS1, deficiencia de carbamilfosfato sintetasa 1, CPS1D

Nombre de la enfermedad: **Déficit de ornitina transcarbamilasa.** CIE 10: E72.4

Sinónimos: Deficiencia de OTC, OTCD

Nombre de la enfermedad: **Citrulinemia.** CIE 10: E72.2

Sinónimos: Deficiencia de arginosuccinato sintetasa, ASSD

Nombre de la enfermedad: **Déficit de argininosuccinato liasa.** CIE 10: E72.2

Sinónimos: Aciduria argininosuccínica (ASA), deficiencia ASL, deficiencia ASA, ASLD

Nombre de la enfermedad: **Déficit de arginasa.** CIE 10: E72.2

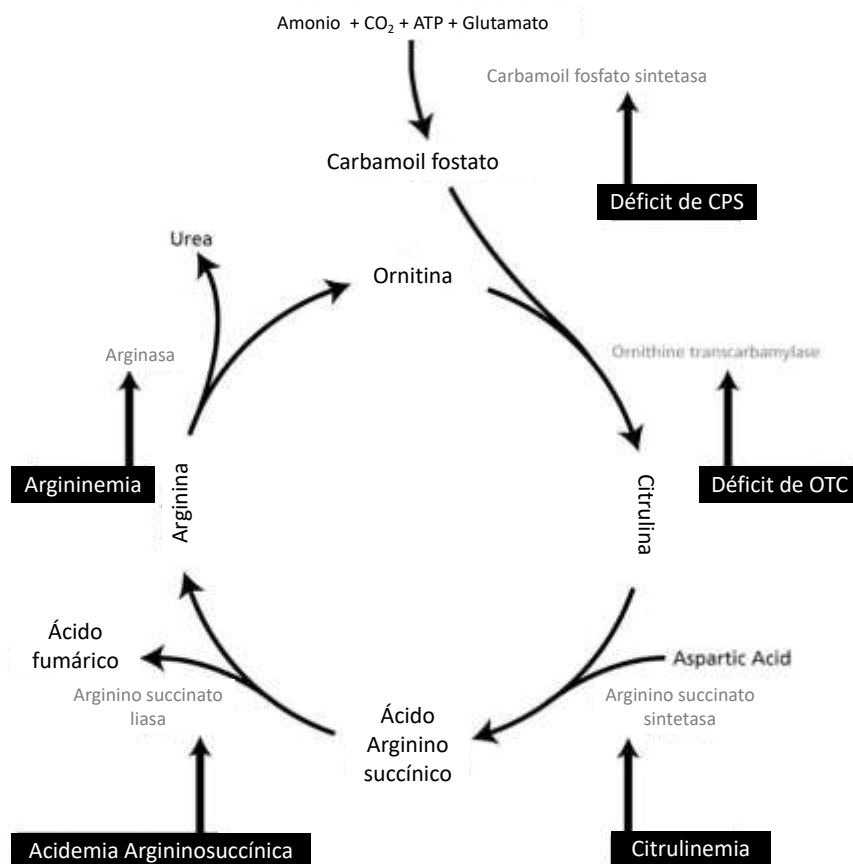
Sinónimos: Hiperargininemia, argininemia, ARG1D

**Resumen de la enfermedad:** El ciclo de la urea es una serie de reacciones que ocurren en el hígado mediante las cuales el amonio, producto neurotóxico derivado de la desaminación de aminoácidos, se convierte en urea. Los trastornos del ciclo de la urea (TCU) son errores innatos del metabolismo del amonio y la síntesis de arginina causados por deficiencias en cualquiera de las seis enzimas o dos transportadores de la ruta del ciclo de la urea (figura 1 [1, 2, 43]). Hay 6 TCU. La deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTCD), la más común, se hereda de forma dominante ligada al cromosoma X. Los cuatro restantes son de herencia autosómica recesiva e incluyen deficiencia de carbamoilfosfato sintetasa-1 (CPS1D), deficiencia de argininosuccinato sintetasa (ASSD/citrulinemia tipo 1), deficiencia de argininosuccinato liasa (ASLD), deficiencia de arginasa-1 y deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGSD).

El período perioperatorio es importante para los pacientes con TCU porque el estrés fisiológico y psicológico pueden inducir un estado catabólico que origina una descompensación metabólica aguda y una hiperamonemia potencialmente letal caracterizada por

edema cerebral y encefalopatía [2-4,43]. Los TCU son los errores congénitos más frecuentes del metabolismo hepático con una incidencia de 1:8000 a 1:44000 nacidos vivos [2-5,44]. Se cree que la prevalencia de estas enfermedades supera la estimación actual debido a la ausencia de un cribado neonatal fiable y al infradiagnóstico de los casos mortales. Se han reconocido múltiples mutaciones y algunos trastornos como el OTCD tienen penetrancia y fenotipos heterogéneos, debido a la variabilidad en la activación génica y la expresión de los hepatocitos [1,2,8-15,43].

La proteína no se almacena dentro del cuerpo, pero existe un equilibrio entre el anabolismo y el catabolismo. El exceso de proteína (proveniente de la ingesta dietética o procesos catabólicos) se desamina y estos aminoácidos luego se descomponen para liberar nitrógeno en forma de amonio. El exceso de amonio tiene efectos tóxicos, especialmente en el sistema nervioso central. El ciclo de la urea tiene lugar principalmente en el hígado y convierte el amonio en urea que se excreta por vía renal. Figura 1:



La ausencia parcial o total de estas enzimas mitocondriales altera la conversión de ornitina y carbamoil-fosfato en urea y da como resultado la acumulación de amonio y, dependiendo del trastorno en cuestión, también de citrulina (deficiencia de arginino-succinato sintetasa), ácido argininosuccínico (argininosuccinato liasa deficiencia), ácido fumárico (deficiencia de arginasa 1), glutamina (deficiencia de carbamoilfosfato sintetasa 1) o arginina (deficiencia de ornitina transcarbamilasa) [6].

El OTCD es el más común de los cinco defectos del ciclo de la urea (aproximadamente el 60% de los pacientes con TCU) seguido por el ASLD (aproximadamente el 16%) y el ASSD/citrulinemia tipo 1 (aproximadamente el 14%) [6-8].

Las formas neonatales graves de la enfermedad (en el OTCD: típicamente, varones homocigóticos) suelen presentarse en los primeros días de vida como "bebés flácidos" con hiperamonemia, alcalosis respiratoria, hiperventilación, vómitos, irritabilidad y letargo que pueden progresar a convulsiones, encefalopatía, coma y muerte [1–2,4–5,10,43]. Las formas más leves de la enfermedad (en OTCD: más comúnmente, mujeres heterocigotas) se presentan en cualquier momento desde la infancia hasta la edad adulta y pueden ser desencadenadas por enfermedades, estrés u otros eventos asociados con el catabolismo de proteínas [1–2,8–15,43].

Las complicaciones de los TCU incluyen retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual y daño hepático progresivo. Las personas con TCU de aparición tardía pueden experimentar episodios de estado mental alterado (por ejemplo, delirio, comportamiento errático, disminución de la conciencia), dolores de cabeza, vómitos, ataxia, aversión a los alimentos con proteínas, anorexia, función gastrointestinal anormal y convulsiones [1–2,7,43].

El trasplante de hígado es curativo [2, 9-10,14,16-19,43]. El daño neurológico existente no se puede corregir, por lo que el tratamiento temprano y evitar la descompensación es vital. El manejo perioperatorio tiene como objetivo evitar la descompensación metabólica minimizando el estrés físico y psicológico, mantener un estado de hidratación óptimo, prevenir el catabolismo de proteínas y facilitar la excreción de nitrógeno [1–4,10,18,43].

---

Medicina en evolución constante



Quizás haya nuevos conocimientos

Cada paciente es único

Quizá el diagnóstico sea erróneo

---



**Puede encontrar más información sobre la enfermedad, centros de referencia y asociaciones de pacientes en Orphanet: [www.orpha.net](http://www.orpha.net)**

## **Cirugía típica**

---

Procedimientos diagnósticos: punción lumbar, biopsia hepática, tomografía computarizada o resonancia magnética.

Procedimientos quirúrgicos menores: dispositivos de acceso vascular, gastrostomía percutánea, catéteres de diálisis peritoneal.

Procedimientos quirúrgicos mayores: trasplante de hígado.

## **Tipo de anestesia**

---

El estrés puede precipitar una crisis hiperamonémica y una descompensación aguda [10]. Por lo tanto, es esencial administrar un anestésico que minimice el estrés psicológico, promueva la ansiolisis y module la respuesta de estrés a la cirugía.

Anestesia general: suele ser de elección en la población pediátrica. Considere la premedicación según las características específicas de cada paciente [3-4].

Anestesia regional: los pacientes con TCU pueden tener presión intracraneal elevada [1–2,4–5,11]. El bloqueo neuroaxial central está contraindicado en pacientes con signos de presión intracraneal elevada. No existen contraindicaciones específicas para el bloqueo neuroaxial periférico. La anestesia regional eficaz proporciona una analgesia óptima y una disminución de la respuesta al estrés al tiempo que permite una reducción de la administración de narcóticos.

## **Procedimientos diagnósticos adicionales necesarios (preoperatorios)**

---

Amonio sérico: un nivel de amonio de referencia es esencial para considerar la estabilidad del paciente, su idoneidad para la cirugía y una posible necesidad de optimización. Puede ser beneficioso realizar determinaciones seriadas en pacientes con mayor riesgo de descompensación aguda, incluidos lactantes, pacientes sometidos a cirugía mayor, pacientes con función hepática anormal, pacientes sintomáticos y pacientes con una enfermedad inestable como la encefalopatía [1-3,5-6]. Para niveles de amonio de 250-500  $\mu\text{mol}^{-1}$ , se debe considerar la hemodiálisis (primera línea) o la diálisis peritoneal, particularmente en presencia de encefalopatía sintomática. Por encima de 500  $\mu\text{mol}^{-1}$ , muchos expertos sugieren que la hemodiálisis preoperatoria es obligatoria [43].

Pruebas de función hepática y estudios de coagulación: los pacientes pueden tener una función hepática y coagulación anormales, considerarlo en lactantes y pacientes sintomáticos (especialmente en OTCD).

Estudios de neuroimagen: considerarlos en pacientes con sospecha de hipertensión intracraneal.

Valorar la canalización de catéter arterial o venoso que permita la extracción de muestras de sangre en pacientes que requieran múltiples análisis perioperatorios. Esto minimizará el estrés psicológico y físico de los pacientes al reducir la necesidad de venopunción.

## **Preparación específica para tratamiento de la vía aérea**

---

Los TCU no están asociados con alteración de las vías respiratorias. Los pacientes que presentan una descompensación aguda pueden presentar vómito activo [1].

## **Consideraciones específicas para transfusión o administración de productos hemáticos**

---

Los pacientes con TCU pueden tener una alteración de la función hepática. La coagulopatía se asocia con una elevación grave de las enzimas hepáticas, sobre todo después del período neonatal [1,10,20]. Por tanto, los requisitos de transfusión pueden aumentar. También se ha observado una coagulación anormal en pacientes asintomáticos con TCU con niveles normales de amonio [7].

La hiperamonemia también puede estar asociada con trombocitopenia y disfunción plaquetaria [21].

Las transfusiones de glóbulos rojos pueden precipitar hiperamonemia, especialmente cuando se almacenan durante períodos prolongados, y se debe controlar a los pacientes que requieran transfusiones.

## **Preparación específica para anticoagulación**

---

Los pacientes con TCU pueden tener una función hepática anormal, PT y/o PTT elevados y trombocitopenia. Por lo tanto, se debe controlar cuidadosamente el uso de anticoagulantes.

## **Precauciones especiales para la colocación, transporte o movilización**

---

Los pacientes con enfermedad avanzada pueden tener contracturas y deformidades fijas en flexión que requieran cuidados articulares personalizados.

Se debe tener especial cuidado durante el transporte, posicionamiento y movilización de pacientes despiertos. Los pacientes pueden tener deterioro cognitivo con retraso en el desarrollo, aprendizaje y discapacidad intelectual [1–2,7,43]. También pueden tener trastorno por déficit de atención con hiperactividad o déficit de la función ejecutiva [1–2,22–23].

## **Interacciones posibles entre los agentes anestésicos y medicación crónica que toma el paciente**

---

### Precaución con:

Líquidos hipotónicos: precaución debido a una presión intracraneal potencialmente ya elevada. La reducción de la concentración de sodio puede agravar el edema cerebral preexistente.

Líquidos isotónicos: precaución debido a la alta carga de sodio que tienen los fármacos quelantes de amonio, p. ej. benzoato de sodio y fenilacetato/fenilbutirato. Debe medirse la concentración de sodio.

Paracetamol: precaución debido al potencial de toxicidad hepática en pacientes con función hepática alterada.

#### Agentes intraoperatorios para evitar:

Corticosteroides sistémicos: los corticosteroides sistémicos sólo deben administrarse cuando estén indicados con urgencia (por ejemplo, hidrocortisona para el tratamiento de la anafilaxia, etc.). No deben administrarse como medicación profiláctica (por ejemplo, dexametasona para las náuseas y los vómitos postoperatorios). Los corticosteroides sistémicos estimulan el catabolismo y pueden desencadenar una crisis hiperamonémica [1,24]. Las series de casos publicadas demuestran niveles elevados de amonio con la administración perioperatoria de corticosteroides [4].

Butirofenonas, p. ej. haloperidol, droperidol: pueden inducir hiperamonemia [25-26]. Valproato de sodio: se ha asociado con hiperamonemia [27-28].

---

### **Procedimientos anestésicos**

---

Antes del procedimiento anestésico, debe consultarse con la Unidad de Enfermedades Metabólicas del centro para definir el tratamiento perioperatorio y un régimen de hidratación/fluidos intravenosos.

El manejo perioperatorio tiene como objetivo evitar la descompensación metabólica minimizando el estrés físico y psicológico, mantener un estado de hidratación óptimo, previniendo el catabolismo de proteínas y facilitando la excreción de nitrógeno [1-4,10,18-19].

No hay consideraciones especiales con respecto al uso de agentes inhalatorios o fármacos intravenosos para la inducción en pacientes con TCU (la ketamina se ha utilizado sin problemas en casos de TCU graves [4]).

Los relajantes neuromusculares no despolarizantes también pueden utilizarse de forma segura [3-4], pero teóricamente el bloqueo puede prolongarse en presencia de disfunción hepática.

#### Optimización de la hidratación:

##### 1. Minimizar el tiempo de ayuno perioperatorio

- Programación de los procedimientos que requieren ayuno perioperatorio: si es posible, programar a pacientes con TCU a primera hora de la tarde. Esto permite un desayuno temprano y bebidas que contienen polímero de glucosa durante el preoperatorio.
- Los niños pueden consumir líquidos claros hasta una hora antes de la operación sin riesgo aumentado de aspiración pulmonar [29].

##### 2. Iniciar la fluidoterapia de mantenimiento preoperatorio al inicio del ayuno perioperatorio.

- 10 mol de potasio en 500 mol de dextrosa al 10% o solución de dextrosa al 10% con solución salina al 0,45% (dependiendo de la carga de sodio del tratamiento quelante de amonio).

#### Prevenir el catabolismo de proteínas:

1. Iniciar fluidoterapia de mantenimiento con aporte calórico al comienzo del ayuno perioperatorio.

- Infusión que contenga dextrosa al 10-25%.
- También pueden ser necesarias soluciones lipídicas iv.

2. Minimizar la ansiedad perioperatoria

- Premedicación: El midazolam se ha utilizado de forma segura [3-4]. No se conocen interacciones medicamentosas anestésicas.

3. Asegurar adecuada analgesia para mitigar la respuesta al estrés.

- Analgesia multimodal, incluida anestesia regional, precaución con el uso paracetamol.
- Analgesia previa a la laringoscopia e inicio del procedimiento.

4. Asegurar una antiemesis eficaz

- La dexametasona está contraindicada [1-2,4,24].
- Precaución con droperidol. No se ha descrito su uso en TCU. Hay casos publicados de hiperamonemia inducida por haloperidol (butirofenona) [26,30].

#### Minimizar la ingestión proteica adicional:

1. Considerar colocar una sonda nasogástrica o un taponamiento faríngeo en procedimientos con riesgo de hemorragia oral o intestinal [31].

- La sangre en el estómago constituye una carga proteica y puede precipitar una descompensación metabólica aguda.

#### Facilitar la excreción de nitrógeno:

1. Establecer la pauta de tratamiento con la Unidad de Enfermedades Metabólicas del centro. El paciente puede necesitar:

- Cambio de pauta oral a intravenosa de fármacos quelantes de amonio.
- Aumento de dosis, especialmente en casos de cirugía mayor.

2. Fármacos intravenosos perioperatorios habituales:

- Fármacos quelantes de nitrógeno: reaccionan con la glicina y la glutamina para formar productos que se excretan más fácilmente por los riñones [32].
  - Ammonul®: combinación de benzoato de sodio y fenilacetato de sodio
  - Fenilbutirato de sodio,
  - Fenilbutirato de glicerol.

- Suplementos dietéticos: necesarios para satisfacer las necesidades fisiológicas normales en pacientes con TCU [32]
  - Clorhidrato de arginina (normalmente sintetizado en el ciclo de la urea); evitar en argininemia,
  - Citrulina, carnitina.

3. Puede ser necesaria diálisis perioperatoria en pacientes con niveles de amonio por encima de 500µmol -1.

Régimen de mantenimiento perioperatorio estándar de fármacos quelantes de amonio [1–2,32–35,43]:

- Establecer la pauta de tratamiento con la Unidad de Enfermedades Metabólicas; la dosis individualizada para cada paciente puede variar.
- Precaución al administrar dosis basadas en peso >20 kg.
- En pacientes de más de 20 kg, la dosificación debe basarse en la superficie corporal en lugar del peso corporal.

	Cirugía menor	Cirugía mayor
Benzoato de sodio (administrar iv en suero glucosado 10%)	250 mg/kg/día	500 mg/kg/día
Fenilbutirato de sodio o Fenilacetato de sodio (administrar iv en suero glucosado 10%)	250 mg/kg/día	500 mg/kg/día
Arginina (administrar iv en suero glucosado 10%)		150-400 mg/kg/día

Preparación de infusión:

- El benzoato de sodio y el fenilbutirato de sodio se pueden administrar de forma conjunta en glucosa al 10% (concentración máxima = 50 mg/ml de cada fármaco).
- Ammonul® es una combinación de benzoato de sodio y fenilacetato de sodio; consulte la información del producto para obtener orientación sobre la administración.
- La arginina debe diluirse por separado en glucosa al 10% (concentración máxima = 50 mg/ml).

Las infusiones pueden incorporarse a la infusión principal de dextrosa al 10%.

### Monitorización especial o adicional

No se requiere. Valorar la canalización arterial o venosa que permita la extracción de muestras de sangre en pacientes que requieran múltiples análisis perioperatorios. En el paciente pediátrico, considerar realizar la punción con el paciente dormido. El objetivo es minimizar el estrés psicológico y físico de los pacientes reduciendo la frecuencia de la punción venosa. El estrés puede precipitar una crisis hiperamonémica y una



descompensación aguda [10], y la determinación de gasometrías seriadas y niveles de amonio puede detectar estas complicaciones de forma precoz.

### **Posibles complicaciones**

---

La descompensación metabólica aguda puede provocar una crisis hiperamonémica aguda. Es necesario un tratamiento inmediato para prevenir el daño neurológico, la morbilidad y la mortalidad.

En pacientes despiertos, esto puede caracterizarse por letargo, irritabilidad, dolor de cabeza, vómitos, alteración de la conciencia, actividad convulsiva y coma. En pacientes anestesiados y relajados, los signos clínicos son limitados y la determinación de los niveles de amoníaco sérico es fundamental.

El tratamiento inmediato requiere el cese de la ingesta de proteínas, promover la excreción de nitrógeno residual y la reversión del catabolismo mediante la optimización de la ingesta calórica y el tratamiento del precipitante subyacente.

#### Promover la excreción de nitrógeno:

##### 1. Hemodiálisis

2. Los quelantes de amonio reaccionan con la glicina y la glutamina para formar productos alternativos que los riñones excretan más fácilmente que el amonio:

- El benzoato de sodio se conjuga con glicina para formar hipurato. Éste se elimina rápidamente por la orina (aproximadamente 1 mol de nitrógeno excretado por cada mol administrado).
- El fenilbutirato de sodio se excreta en la orina como fenilacetilglutamina. Primero se oxida a fenilacetato y luego se conjuga con glutamina para formar fenilacetilglutamina (aproximadamente 2 moles de nitrógeno excretados por cada mol administrado).
- La L-arginina se sintetiza normalmente en el ciclo de la urea (es deficiente en OTCD). La L-arginina es un sustrato necesario para la síntesis de proteínas y la excreción de amonio y, por lo tanto, requiere suplementación para satisfacer las necesidades fisiológicas normales en todas las UCD excepto en la argininemia.
- Citrulina y carnitina

Régimen de dosificación de emergencia [32-36,43]:

- El tratamiento tiene como objetivo restaurar los niveles normales de amonio.
- Es aconsejable acordar el régimen de emergencia con el equipo de especialistas en enfermedades metabólicas puesto que la dosificación puede variar según el paciente.
- En pacientes de más de 20 kg, la dosificación debe basarse en la superficie corporal en lugar del peso corporal.

	Dosis de carga (administrar en 90-120 min)	Dosis de mantenimiento
Benzoato de sodio (administrar iv en suero glucosado 10%)	250 mg/kg	250 mg/kg/día

Fenilbutirato o fenilacetato de sodio (administrar iv en suero glucosado 10%)	250 mg/kg	250 mg/kg/día
Arginina	250-400 mg/kg (1-2 mmol/kg) (no administrado siempre)	250 mg/kg/day (1.2mmol/kg/day)
N-carbamilglutamato (solo disponible preparado para admon. Oral/enteral)	Bolo 100 mg/kg por SNG	25-62.5 mg/kg cada 6 h

#### Preparación de infusión:

- El benzoato de sodio y el fenilbutirato de sodio se pueden mezclar con glucosa al 10% (concentración máxima = 50 mg/ml de cada fármaco).
- Ammonul® es una combinación de benzoato de sodio y fenilacetato de sodio; consultar la información del producto para obtener orientación sobre la administración.
- La arginina debe diluirse por separado en glucosa al 10% (concentración máxima = 50 mg/ml).

#### Catabolismo inverso:

1. Optimizar la analgesia y la profundidad de la anestesia.

2. Incrementar la ingesta calórica:

- Dextrosa intravenosa al 10-25% que proporciona 8-10 mg/kg-1 min-1 de glucosa.
- Emulsión lipídica intravenosa.

#### Tratar el precipitante subyacente:

Los factores desencadenantes habituales son la sepsis (especialmente en recién nacidos, lactantes y niños), ayuno prolongado, puerperio, fármacos (corticosteroides, butirofenonas), lesiones por aplastamiento, quimioterapia / radioterapia perioperatoria y dietas altas en proteínas perioperatorias [3-4,7,10,24-26,36,43].

### **Cuidados postoperatorios**

---

Se requiere un control efectivo del dolor y tratamiento antiemético para minimizar el estrés físico y psicológico. Esto reducirá el riesgo de descompensación aguda e hiperamonemia al minimizar el catabolismo proteico.

Valorar el ingreso en una unidad de cuidados intensivos según el paciente.

Mantener un estado de hidratación óptimo reanudando la dieta normal / especializada de los pacientes lo antes posible. De forma tradicional, es un régimen alto en calorías y bajo en proteínas con suplementos de arginina y citrulina orales para promover la vía alternativa [3-4]. No se debe suspender el tratamiento intravenoso hasta no haber conseguido tolerancia oral/enteral adecuada.

## **Información sobre situaciones de emergencia/diagnóstico diferencial a causa de la enfermedad (como herramienta para distinguir entre un efecto adverso del procedimiento anestésico y una manifestación propia de la enfermedad)**

---

Los factores estresantes fisiológicos/psicológicos perioperatorios como el ayuno prolongado, la deshidratación, la respuesta al estrés quirúrgico, la ansiedad perioperatoria o el manejo analgésico subóptimo dan como resultado un mayor catabolismo proteico. La degradación de proteínas da como resultado la acumulación de glutamato y amoníaco, descompensación metabólica y una hiperamonemia potencialmente mortal [2-4].

### **Anestesia ambulatoria**

---

La indicación de procedimiento ambulante debe realizarse junto con el equipo especialista en metabolopatías, teniendo en consideración la estabilidad del paciente y el tipo de procedimiento.

### **Anestesia obstétrica**

---

Las pacientes obstétricas tienen riesgo de cambio a estado catabólico y sufrir una descompensación metabólica aguda e hiperamonemia durante el embarazo, especialmente en el posparto [1–2,24,37–40]. Existe alguna referencia sobre transferencia materno-fetal de amonio a través de la placenta; sin embargo, su importancia clínica no ha sido cuantificada [41].

Se requiere un abordaje multidisciplinario metabólico, anestésico y obstétrico prenatal para minimizar el estrés físico y psicológico; mantener un estado de hidratación óptimo; prevenir el catabolismo de proteínas y facilitar la excreción de nitrógeno.

Plan metabólico prenatal

- Esto requiere de la adaptación del protocolo terapéutico de la paciente antes del embarazo, canalización precoz del acceso venoso y la administración de dextrosa al 10% de mantenimiento con los electrolitos apropiados y la adición de lípidos según sea necesario para cumplir con los requerimientos calóricos.
- La lactancia materna presenta riesgo incrementado de catabolismo y descompensación metabólica aguda con hiperamonemia después del parto. Por tanto, es importante que los planes metabólicos y obstétricos multidisciplinarios lo tengan en cuenta.

El bloqueo neuroaxial es beneficioso.

- Precaución: los pacientes con UCD pueden tener presión intracraneal elevada, por lo que debe excluirse antes de realizar la técnica [1–2,4–5,11].
- La punción epidural en la primera etapa del trabajo de parto es útil para disminuir la respuesta al estrés.
- La cesárea se puede realizar sin incidentes con anestesia epidural, intradural o general [42].

Evitar la hipovolemia y la deshidratación.

## Referencias bibliográficas y enlaces de internet

1. Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, Yudkoff M, Cederbaum SD, et al. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Mol genet Metab* 2008;94:397–402
2. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed., New York: McGraw-Hill, 2001:1909–1963
3. Dutoit AP, Flick RR, Sprung J, Babovic-Vuksanovic D, Weingarten TN. Anesthetic implications of ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Anesth* 2010;20:666–673
4. Schmidt J, Kroeber S, Irouschek A, Birkholz T, Schroth M, Albrecht S. Anesthetic management of patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Anesth* 2006;16: 333–337
5. Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: a retrospective analysis. *J Pediatr* 1999;134:268–272
6. Wraith JE. Ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch dis child* 2001;84.1:84–88
7. Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, Simpson K. Ornithine Transcarbamylase Deficiency (1993–2013), in: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. (eds.) *GeneReviews*®
8. Arn PH. Hyperammonemia in women with mutation at the ornithine carbamoyltransferase locus. A case of postpartum coma. *N Engl J Med* 1990;322:1652–1655
9. Honeycutt D, Callahan K, Rutledge L, et al. Heterozygote ornithine transcarbamylase deficiency presenting as symptomatic hyperammonemia during initiation of valproate therapy. *Neurology* 1992;42:666–668
10. Berry GT, Steiner RD. Long-term management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001;138:S56–S60; discussion S60–S61
11. Perpoint T, Argaud L, Blanc Q et al. Fatal hyperammonemic coma caused by ornithine transcarbamylase deficiency in a woman. *Intensive Care Med* 2001;27:1962
12. Trivedi M, Zafar S, Spalding MJ, Jonnalagadda S. Ornithine transcarbamylase deficiency unmasked because of gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:340–343
13. Legras A, Labarthe F, Maillot F, et al. Late diagnosis of ornithine transcarbamylase defect in three related female patients: polymorphic presentations. *Crit Care Med* 2002;30:241– 244
14. Goddon N. Ornithine transcarbamylase deficiency: a urea cycle defect. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7:115–121
15. Cavicchi C, Malvagia S, la Marca G, et al. Hypocitrullinemia in expanded newborn screening by LC-MS/MS is not a reliable marker for ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pharm Biomed Anal* 2009;49:1292–1295
16. Michalak A, Butterworth RF. Ornithine transcarbamylase deficiency: pathogenesis of the cerebral disorder and new prospects for therapy. *Metab Brain Dis* 1997;12:171–182
17. Kasahara M, Kiuchi T, Uryuhara K, et al. Treatment of ornithine transcarbamylase deficiency in girls by auxiliary liver transplantation: conceptual changes in a living-donor program. *J Pediatr Surg* 1998;33:1753–1756
18. Ensenauer R, Tuchman M, El-Youssef M et al. Management and outcome of neonatal-onset ornithine transcarbamylase deficiency following liver transplantation at 60 days of life. *Mol Genet Metab* 2005;84:363–366
19. Hasegawa T, Tzakis AG, Todo S, et al. Orthotopic liver transplantation for ornithine transcarbamylase deficiency with hyperammonemic encephalopathy. *J Pediatr Surg* 1995; 30:863–865
20. Mustafa A, Clarke JT. Ornithine transcarbamoylase deficiency presenting with acute liver failure. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:586

21. Shinya H, Matsuo N, Takeyama N, Tanaka T. Hyperammonemia inhibits platelet aggregation in rats. *Thrombosis research* 1996;81:195–201
22. Gyato K, Wray J, Huang ZJ, Yudkoff M, Batshaw ML. Metabolic and neuropsychological phenotype in women heterozygous for ornithine transcarbamylase deficiency. *Ann Neurol* 2004;55:80–86
23. Krivitzy L, Babikian T, Lee HS, Thomas NH, Burk-Paull K., Batshaw ML. Intellectual, adaptive, and behavioral functioning in children with urea cycle disorders. *Pediatric research* 2009;66:96
24. Lipskind S, Loanzon S, Simi E, Ouyang DW. Hyperammonemic coma in an ornithine transcarbamylase mutation carrier following antepartum corticosteroids. *J Perinatol.* 2011; 31:682–684
25. Rowe PC, Newman SL, Brusilow SW. Natural history of symptomatic partial ornithine transcarbamylase deficiency. *New Eng J Med* 1986;314:541–547
26. Rubenstein JLR, Johnston K, Elliott GR, Brusilow SW. Haloperidol-induced hyperammonaemia in a child with citrullinaemia. *J Inherit Metab* 1990;13:754-755
27. Oechsner M, Steen C, Stürenburg HJ, Kohlschütter A. Hyperammonaemic encephalopathy after initiation of valproate therapy in unrecognised ornithine transcarbamylase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:680–682
28. Thakur V, Rupar A, Ramsay DA, Singh R, Fraser DD. Fatal cerebral edema from late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in a juvenile male patient receiving valproic acid. *Pediatric Critical Care Medicine* 2006;7:273–276
29. Thomas M, Morrison C, Newton R, Schindler E. Consensus statement on clear fluids fasting for elective pediatric general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2018;28:411–414
30. Leao M. Valproate as a cause of hyperammonemia in heterozygotes with ornithine-transcarbamylase deficiency. *Neurology* 1995;45:593–594
31. Kim TW, Hall SR. Liver transplantation for propionic acidaemia in a 14-month-old male. *Pediatr Anesth* 2003;13:554–556
32. British Inherited Metabolic Disease Group. Medicines used for the treatment of hyperammonaemia. Available at: <http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/UCD-medicines2-330009-22-05-2013.pdf>. Accessed on 7th November 2018
33. British Inherited Metabolic Disease Group. Management of Surgery in Children with Urea Cycle Disorders. Available at: [http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/Management\\_of\\_surgery\\_in\\_children\\_with\\_urea\\_cycle\\_disorders\\_\\_215051\\_09092016.pdf](http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/Management_of_surgery_in_children_with_urea_cycle_disorders__215051_09092016.pdf). Accessed on 7th November 2018
34. British Inherited Metabolic Disease Group. Adult emergency management urea cycle defects. Available at: [http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT\\_UCD-rev\\_2015\\_422170\\_09012016.pdf](http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_UCD-rev_2015_422170_09012016.pdf). Accessed on 7th November 2018
35. British Inherited Metabolic Disease Group. Intravenous drug calculators for the emergency treatment of hyperammonemia. Available at: [http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/Drug\\_Calculator\\_Index\\_743383\\_12042017.pdf](http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/Drug_Calculator_Index_743383_12042017.pdf). Accessed on 7th November 2018
36. New England Consortium of Medical Programmes. Ornithine Transcarbamylase Deficiency. Available at: [newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/urea-cycle-disorders/ornithine-transcarbamylasedeficiency-Otc](http://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/urea-cycle-disorders/ornithine-transcarbamylasedeficiency-Otc). Accessed on 7th October 2018
37. Redonnet-Vernhet I, Rouanet F, Pedespan JM, Hocke C, Parrot F. A successful pregnancy in a heterozygote for OTC deficiency treated with sodium phenylbutyrate. *Neurology* 2000;54: 1008
38. Mendez-Figueroa H, Lamance K, Sutton VR, Aagaard-Tillery K, Van den Veyver I. Management of ornithine transcarbamylase deficiency in pregnancy. *Am J Perinatol* 2010; 27:775–84
39. Celik O, Buyuktas D, Aydin A, Acbay O. Ornithine transcarbamylase deficiency diagnosed in pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:1052–1054

40. Ituk U, Constantinescu OC, Allen TK, Small MJ, Habib AS. Peripartum management of two parturients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Int J Obstet Anesth* 2012;21:90–93
41. Hussamy DJ, Nelson DB, Shivvers SA. Hyperammonemia: A Report of Maternal Biliary Cirrhosis and Neonatal Outcome. *Case reports in critical care* 2013
42. Lewis M, Singh I, Prasad C, Rupa T, Jones P. Anesthetic management of a parturient with ornithine transcarbamylase deficiency. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 2007;54:44612–44612
43. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metabol Dis* 2019;42:1192–1230
44. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013;110:179–180.

---

**Fecha de la última modificación: Octubre 2020**

---

*Estas recomendaciones han sido preparadas por:*

**Autores**

**Ijeoma Okonkwo**, Paediatric Anaesthetist, Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK  
ijeoma.okonkwo@alderhey.nhs.uk

**Grant Stuart**, Paediatric Anaesthetist, Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK  
grant.stuart@gosh.nhs.uk

**Coautores**

**Nydia F. Ekasumara**, Anaesthesiologist, Mount Sinai School of Medicine of the University of the City of New York, New York, USA

**Tessa K. Huncke**, Anaesthesiologist, New York University, Department of Anesthesiology, Perioperative Care and Pain Medicine, New York, USA

**Declaración de conflicto de intereses.** Los autores declaran que no tienen intereses económicos ni competitivos que declarar. Esta recomendación no ha recibido financiación.

Estas recomendaciones han sido revisadas por:

**Martin Jöhr**, Anaesthesiologist, Hospital Luzerner Kantonspital, Clinic for Anaesthesiology, Intensive Care Medicine, Emergency Medicine and Pain Therapy, Luzern, Switzerland  
joehrmartin@bluewin.ch

**Ralf A. Husain**, Neuropaediatrist, Centre for Inborn Metabolic Disorders, Department of Neuropediatrics, Jena University Hospital, Jena, Germany  
ralf.husain@med.uni-jena.de

**Declaración de conflicto de intereses.** Los revisores no tienen conflicto de intereses económicos o competitivos que declarar.  
Ralf Husain ha recibido honorarios como consultor y por impartir charlas para Orphan Europe y para Swedish Orphan Biovitrum.

La recomendación ha sido traducida al español por:

**Traductor:**

**Cristina del Río Peña**, Anestesióloga Pediátrica, Hospital 12 de Octubre, Madrid.  
cristina.rio@salud.madrid.org

---

**Declaración de conflicto de intereses.** La traductora no tiene conflicto de intereses económicos o competitivos que declarar.

*Grupo de Trabajo "Enfermedades Raras y Anestesia" de la Sección Pediátrica de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación.*